

1

特定の病態に対する治療

1 悪性胸水

1 定義

悪性胸水とは、胸膜播種や腫瘍の浸潤など、がんが原因となって胸腔内に液体が貯留した状態である¹⁾。

2 疫学

転移を伴うがん患者の約半数に、悪性胸水が認められる。原因は肺がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫の4つでその75%以上を占める²⁾。合併してからの死亡率が1カ月で54%、6カ月で84%、生存期間中央値が約4カ月と、一般的にその予後は不良である³⁾。また、悪性胸水の存在は呼吸困難、咳嗽、場合によっては胸痛といった症状の原因となり²⁾、生活の質 quality of life (QOL) を低下させる¹⁾。

3 原因

悪性胸水の原因の多くは、胸膜播種や縦隔リンパ節への腫瘍浸潤である⁴⁾。

4 治療

1 胸腔穿刺

胸水貯留のある患者に対しては、診断確定とドレナージによる治療効果の確認という意義から、まず細径のカニューレを使用した胸腔穿刺による排液が行われることが多い。

単回の穿刺は侵襲が少なく簡便であるが、1カ月以内に97%の症例で胸水の再貯留を認める^{2,5)}。一方、これを繰り返すという対応は、気胸、膿胸、隔壁の形成による胸水の多房化の原因となる。したがって穿刺の繰り返しは、予測される生命予後が短く全身状態が不良である患者が対象と考えられている^{2,3,6)}。また、その場合であっても、繰り返し穿刺することが患者にとって苦痛であれば、他の方法を検討することが望ましい⁶⁾。

再膨張性肺水腫を予防するため、ドレナージは1回の排液量を1,000 mL程度までとすることが推奨されている³⁾。また、超音波検査による事前の穿刺部位の確認が気胸⁶⁾や実質臓器の損傷の予防に有用である。

2 持続排液

1) 胸腔チューブドレナージ

持続的なドレナージは、頻回の胸腔穿刺が必要な患者が適応となる⁶⁾。局所麻酔下に胸腔チューブを留置して胸水をドレナージするが、これに引き続いて胸膜癒着術を実施されることが多い⁶⁾。

2) 長期間の胸腔カテーテル留置

継続して胸水をドレナージするために、小口径カテーテルを胸腔内に長期間留置する方法があり⁶⁾、デバイスによっては自宅での管理が可能となる。したがって、この方法は生命予後の限られた患者の入院期間を短縮できるという利点があり、trapped lung*や胸膜癒着術が困難な症例が対象になると考えられている^{3,7)}。

* : Trapped lung

フィブリン、肉芽腫性の良性肺（胸膜）で肺の再膨張が得られない状態で、結果として胸腔に胸水が貯留する。肺炎、胸膜炎、膿胸により胸膜に炎症が及ぶことが原因となる。悪性腫瘍が原因で肺の再膨張が得られない状態とは異なる病態である¹⁴⁾。

3 胸膜癒着術

胸膜癒着術は、胸水再貯留と肺の虚脱の予防を目的に実施される。適応は、胸腔穿刺で症状緩和が得られた全身状態が比較的良好な患者であり、予測される生命予後は1カ月以上が望ましいとされている⁵⁾。

胸膜癒着術について、1,499例を対象とした36件の無作為化比較試験がレビューされている。これによれば、胸膜癒着術の実施、癒着剤としてはタルク、手法としては胸腔鏡の使用が、再貯留の予防に有用であった¹⁾。

胸膜癒着術の具体的な実施方法として、ベッドサイドで胸腔チューブから癒着剤を注入する方法と胸腔鏡を用いる方法がある。胸腔鏡を用いた癒着剤の散布はドレーンからの注入よりも成功率が高く〔相対危険度(RR):1.68, 95%信頼区間(CI):1.35~2.10〕¹⁾、合併症による死亡率は0.01%以下である³⁾。

ベッドサイドで胸腔チューブから癒着剤を注入する場合、胸腔チューブの口径は再発率に影響せず⁷⁾、癒着剤注入後のクランプには胸膜癒着術の成功に関する明らかな意義が見出されていない³⁾。また、注入後の体位変換は成功率の向上に寄与せず⁷⁾、注入後のドレナージ期間は24時間とそれ以上の比較において再発率の差がないとされている⁷⁾。

また、癒着剤注入による副作用として、発熱と胸痛がある⁶⁾。胸痛に対しては、癒着剤に先行するリドカインの胸腔内注入や鎮痛薬の投与が望ましい^{2,6)}。

癒着剤としては、再発率の低さ、副作用の少なさ、対費用効果などの点で、タルクの有用性が評価されている。タルクに関しては、10件の無作為化比較試験(308例)のメタアナリシスで、他の癒着剤よりも成功率が高い(RR:1.34, 95%CI:1.16~1.55)と報告されている¹⁾。他の癒着剤として、プレオマイシン、シスプラチン、ドキソルビシン、マイトマイシンCなどの抗がん剤、ミノサイクリン、テトラサイクリンなどの抗菌薬が挙げられる(表1)。本邦では、タルクが胸膜癒着術に未承認であるため、OK432(ピシバニール[®])がよく使われている⁵⁾。OK432は、奏効率36~84%とその有用性が確認されている^{5,9,10)}、単独投与よりもシスプラチンなどの抗がん剤と併用するほうが奏効率が高いと報告されている^{5,9,10)}。しかし、本邦以外では使用頻度が低く、さらに質の高いエビデンスの集積がない。

なお本邦では、テトラサイクリンは外用剤と内服のみ、タルクは外用剤のみが使用可能であり、胸膜癒着術に安全に使用できるか否かは検証されていない。

4 胸腔腹腔シャント

胸膜癒着術が成功しない症例に対して行われる⁶⁾ことがあるが、trapped lungや悪性腫瘍の状態により肺の再膨張が得られない症例も適応となる。シャント用のデバイスは、胸腔鏡や小開胸で体内に挿入される⁶⁾。160例の胸腔腹腔シャントを対象とした調査では、平均生存期間が7.7カ月であった。合併症は15%にみられ、その

表1 胸膜癒着に用いられる主な薬剤と、成功率、副作用

薬 剤	成功率	副作用
テトラサイクリン ^{注1}	50～92%	発熱, 胸痛
ドキシサイクリン	65～100%	発熱, 軽度から中等度の胸痛
ブレオマイシン	58～85%	発熱, 胸痛, 嘔気
タルク ^{注1}	88～100%	発熱, 胸痛, ARDS ^{注2}
OK432 (ピシバニール [®])	36～84%	発熱, 胸痛, ARDS ^{注2}

注1：本邦ではテトラサイクリンは外用剤と内服、タルクは外用剤のみ使用可能で、胸膜癒着術に安全に使用できるかは検証されていない。

注2：ARDS；acute respiratory distress syndrome（急性呼吸促進症候群）
〔Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2010 より引用、一部改変⁸⁾〕

内訳はシャント閉塞、皮膚の障害、感染症、シャント挿入部への悪性細胞の転移などが報告されている¹¹⁾。また、胸水とともに腹水を認める場合には、胸腔大循環シャントが選択される場合もある。

5 治療選択の考え方

悪性胸水を合併しているにも関わらず呼吸困難がそれほど強くない患者に対しては、積極的な治療は行わずに経過観察のみで対応する場合もある¹²⁾。また、呼吸困難が強くても患者の状態によっては、オピオイドや酸素投与などの薬物療法や非侵襲的な治療を優先したほうがよい場合もある^{2,12,13)}。

したがって、悪性胸水の治療方針の決定には、症状の程度、試験穿刺・ドレナージへの反応、原疾患の進行度と予後の予測、化学療法の予想される効果、全身状態などを総合的に検討する必要がある²⁾。治療方針の決定が困難な場合は、呼吸器内科、胸部外科、臨床腫瘍科、緩和ケアチームなどの専門家へのコンサルトが望ましい。

(儀賀理暁)

【文 献】

- 1) Shaw PHS, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002916
- 2) Booth S, Dudgeon D eds. Dyspnoea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management. New York, Oxford University Press, 2006
- 3) ASCO Curriculum. Optimizing Cancer Care: The Importance of Symptom Management. Malignant pleural effusions. 2001
- 4) Spiegler PA, Hurewitz AN, Groth ML. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions. Chest 2003 ; 123 : 1895-8
- 5) Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. Respirology 2006 ; 11 : 90-7
- 6) Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS; American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 ; 132 (Suppl 3) : 368S-403S

- 7) Tan C, Sedrakyan A, Browne J, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29 : 829-38
- 8) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010
- 9) Kasahara K, Shibata K, Shintani H, et al. Randomized phase II trial of OK-432 in patients with malignant pleural effusion due to non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2006 ; 26 : 1495-9
- 10) Kishi K, Homma S, Sakamoto S, et al. Efficacious pleurodesis with OK-432 and doxorubicin against malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2004 ; 24 : 263-6
- 11) Genc O, Petrou M, Ladas G, et al. The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 18 : 143-6
- 12) Dy SM, Lorenz KA, Naeim A, et al. Evidence-based recommendations for cancer fatigue, anorexia, depression, and dyspnea. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3886-95
- 13) Dudgeon DJ. Managing dyspnea and cough. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002 ; 16 : 557-77
- 14) Doelken P, Sahn SA. Trapped lung. *Semin Respir Crit Care Med* 2001 ; 22 : 631-6

2 咳 嗽

1 定 義

咳嗽とは、短い吸気に引き続いて、声門が部分的に閉鎖し、胸腔内圧が上昇して、強制的な呼気とともに気道内容が押し出される状態をさす¹⁾。

咳嗽は防御反応として起こる反射で、気道内の異物や、痰を咯出するために発生する。咳嗽は、物理的または化学的な刺激が気道内皮の受容体に伝わり、迷走神経を求心性に、そして延髄まで伝達する²⁾。

2 疫 学

慢性的に持続する咳嗽は、がん患者のうち、肺がん患者に高頻度にみられる^{3,4)}。進行がん患者を対象とした調査では、37%に咳嗽がみられ、さらにその38%は中等度以上であると報告されている^{5,6)}。

3 他症状との関連、合併症

持続的な咳嗽は、疲労、息切れ、呼吸困難、呼吸筋の疼痛、胸部のがん疼痛の悪化、嘔吐、失禁の原因にもなりうる³⁾。また、肋骨骨折、縦隔気腫の原因ともなる。加えて、夜間に増悪する咳嗽が持続すると不眠となり、不眠は患者のみならず、同居の家族にも強い苦痛となりうる³⁾。持続的な咳嗽は、人との関わりや外出といった社会的生活の支障にもなり、結果としてQOLを低下させる¹⁾。

4 原因と分類

1 原因による分類

がんに関連した原因として、気管・気管支の病変、肺実質への浸潤、胸膜病変（がん性胸膜炎、中皮腫）、がん性心膜炎、縦隔への浸潤、がん性リンパ管症、誤嚥（頭頸部がん、食道気管瘻、声帯麻痺）、放射線治療（放射線性肺臓炎）、化学療法による肺障害などがある。また、がんと関連しない原因、合併疾患による原因として、肺炎、肺塞栓、心不全、気管支喘息、慢性気管支炎、気管支拡張症、後鼻漏症候群*、胃食道逆流、感染後咳嗽などがある¹⁾。反復する誤嚥性肺炎と嗄声の原因としての反回神経麻痺にも留意する。また、その他の原因として、喫煙、降圧薬であるACE（angiotensin converting enzyme）阻害薬がある。さまざまな原因があるが、複数の原因が関与することも多い^{7,8)}。

2 性状による分類

一般的には、咳嗽の正常により湿性咳嗽（wet cough）と乾性咳嗽（dry cough）の2つに分類される。湿性咳嗽は痰を伴う咳嗽で、気道内の分泌物、痰を排出するために生じ、乾性咳嗽は痰を伴わない咳嗽で、気道内や胸膜の刺激によって生じる¹⁾。

***：後鼻漏症候群**

副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性副鼻腔炎、慢性鼻炎、慢性鼻咽頭炎が原因となりうる²²⁾。8週間以上持続する、特に夜間に多い湿性咳嗽が特徴である。

5 治療

1 原因に対する治療

咳嗽の原因となる疾患の治療をまず検討する^{1-3,8,9)} (表2)。また、咳嗽に伴う喀痰が咳嗽を悪化させている場合には、去痰薬、吸入薬が投与される。

1) 去痰薬

去痰薬としては、気道分泌促進薬として、ヨード塩、アンモニウム塩、ブロムヘキシシ、アンプロキソールがあり、喀痰の粘度を低下するシステイン製剤として、エチルシステイン、カルボシステイン、酵素製剤として、リゾチームがある。いずれも咳嗽のあるがん患者を対象とした臨床試験はほとんどない。

2) 吸入薬

合併疾患が喘息、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) の場合には、コルチコステロイド、抗コリン薬、 β_2 刺激薬の吸入が、気管支の攣縮抑制や拡張作用により咳嗽を抑制する可能性がある。

その他の吸入薬として、生理食塩水、高張食塩水¹⁰⁾、去痰薬などの吸入がある。いずれもがん患者を対象とした臨床試験はほとんどない。また、局所麻酔薬であるリドカインの吸入は、気管支内視鏡の検査前に鎮咳を目的に用いられ、慢性咳嗽に対する有効性の症例報告がある¹¹⁾。

表2 咳嗽の原因疾患と治療例

原因疾患	治療
肺実質の腫瘍	放射線治療, 化学療法, コルチコステロイド
気管・気管支内の腫瘍	気管支内治療*, 小線源療法 (ブラキセラピー)
食道気管瘻	ステント留置
がん性リンパ管症	化学療法, コルチコステロイド
放射線性肺臓炎	コルチコステロイド
悪性胸水, がん性心膜炎	ドレナージ
肺炎, 誤嚥性肺炎	抗菌薬, 誤嚥の予防 (口腔ケア, 食物の工夫)
うっ血性心不全	利尿薬
気管支喘息	気管支拡張薬, コルチコステロイド (吸入, 全身投与)
慢性気管支炎	禁煙, コルチコステロイド, 気管支拡張薬
後鼻漏症候群	抗ヒスタミン薬, 抗アレルギー薬
胃食道逆流	ヒスタミンH ₂ 遮断薬, プロトンポンプ阻害薬
好酸球性肺炎	コルチコステロイド
気道異物	気管支内視鏡処置

* : 気管支内治療

気管支内治療には、レーザー療法、電気焼灼術、アルゴンプラズマ凝固、クライオセラピー (寒冷療法)、ステント留置などが含まれる。内視鏡下に行われる処置も多い^{2,3)}。

[Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, Oxford University Press, 2010 & Estfan B, et al. J Pain Symptom Manage 2008 ; 36 : 553-8 より引用, 一部改変]^{1,12)}

2 抗がん治療

原発性肺がんや、転移性肺がんに対する、外科治療、化学療法、放射線治療が奏効すれば、その随伴症状である咳嗽も緩和される可能性がある²⁾。

3 原因薬物の中止、誘因の回避

喫煙は、気道炎症と分泌物の過剰分泌に影響する³⁾。ACE 阻害薬は副作用として咳嗽が10%程度みられ、用量依存性ではなく、また投与開始と副作用である咳嗽との時間的な関連はみられていない。いつ副作用である咳嗽が発現するかは個人差がある³⁾。喫煙者には禁煙を、ACE 阻害薬服薬中の患者には他剤への変更を検討する^{1,3,8)}。

4 非薬物療法

排痰を促す目的とした、呼吸リハビリテーション、理学療法が行われることもあるが、全身状態から適応をよく考慮する必要がある³⁾。

5 対症療法（鎮咳薬）

咳嗽の原因疾患に対する治療を行っても咳嗽を緩和できない場合、原因疾患の治療が困難な場合、かつ、咳嗽が負担になる場合には薬物による対症療法を行う。痰、分泌物の有無により湿性咳嗽（wet cough）か乾性咳嗽（dry cough）かを鑑別し、適切な薬物療法を検討する^{1,2)}。すなわち、湿性咳嗽には、去痰薬、吸入薬の投与を、乾性咳嗽には、鎮咳薬の投与をまず検討する。咳嗽の対症療法として以下の薬物がある。

1) 中枢性鎮咳薬

(1) オピオイド

オピオイドは、オピオイドレセプターに作用することで鎮咳作用を発揮する¹³⁾。オピオイド未投与の患者に対しては、コデインのような弱オピオイドから投与することが勧められる¹⁾。

【コデイン】 コデインは鎮痛作用と鎮咳作用を有するが、特に鎮咳作用が強い¹⁴⁾。さまざまな原因による咳嗽に広く使用されている⁸⁾。痰を伴わない咳嗽のある肺がん患者140例を対象とした、ジヒドロコデインと levodropropizine（末梢性鎮咳薬、本邦未発売）との無作為化比較試験では、どちらの薬物もほぼ同様の鎮咳作用があったが、levodropropizine 群のほうが眠気が少なかった¹⁵⁾。コデインには嘔気、眠気、便秘の副作用がある。ジヒドロコデインもコデイン類似の薬理作用で鎮咳薬として投与される。

【モルヒネ】 現在までに、がん患者の咳嗽に対してモルヒネの鎮咳作用を検証した質の高いエビデンスはない。しかし、がん患者を含まない、呼吸器疾患が原因ではない、通常の治療に反応しない3か月以上の慢性の咳嗽の患者27例を対象とした、モルヒネ徐放性製剤とプラセボの無作為化比較試験では、モルヒネ徐放性製剤はプラセボよりも鎮咳作用が強く、モルヒネは鎮咳に有効であると結論している¹⁶⁾。したがって、対象患者は異なるが、モルヒネはがん患者の咳嗽にも有効である可能性がある。モルヒネには嘔気、眠気、便秘などの副作用がある。

【その他のオピオイド】 コデイン、モルヒネ以外のオピオイドにも、その薬理作用と臨床経験からある程度の鎮咳作用があると考えられているが、臨床試験はほとんどない。

(2) オピオイド以外

【デキストロメトルファン】 デキストロメトルファンは、慢性気管支炎の患者を対象とした臨床試験では有効性が示されている¹⁷⁾。がん患者に対しては、経験的に投与されているが臨床試験はほとんどない。コデインよりも便秘、眠気の副作用が少ない。

本邦ではオピオイド以外の中枢性鎮咳薬として、チペピジン、ジメモルファン、エブラジノン、ペントキシベリン、クロバラスチンなどがあり、鎮咳去痰配合薬も多用されている。がん患者を対象としたこれらの薬剤の臨床試験はほとんどない。

2) 末梢性鎮咳薬

海外では、benzonatate, levodropropizine, moguisteine, glaucine, sodium cromoglycate が知られているがすべて本邦では未発売である¹⁾。

3) その他の薬剤

がん患者を対象とした、通常の薬物療法で難治性の咳嗽に対する症例報告として、生薬 (herbal preparations)¹⁸⁾、パロキセチン¹⁹⁾、ジアゼパム¹²⁾ が有効と報告されている。

6 まとめ

一部の薬物を除いてほとんどの鎮咳を目的にした薬物療法は、経験的、実践的に行われている²⁰⁾。また、1つの薬物で効果が得られない場合には、異なる薬理作用の薬物を追加、併用する²¹⁾。すべての薬物は少量から開始して、効果と副作用を評価して、継続して観察、確認することが重要である⁸⁾。

(新城拓也, 南木伸基)

【文献】

- 1) Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, Thorsen AB. Palliative medicine in malignant respiratory diseases. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 4th ed, New York, Oxford University Press, 2010 ; pp1107-44
- 2) Tabitha T, Wade R, Booth S. Other respiratory symptoms (cough, hiccup, and secretions). Bruera E, Higginson IJ, Ripamonti C, et al eds. Textbook of Palliative Medicine, New York, Hodder Arnold, 2006 ; pp663-7
- 3) Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006 ; 129(Suppl 1) : 147S-53S
- 4) Muers MF, Round CE. Palliation of symptoms in non-small cell lung cancer: a study by the Yorkshire Regional Cancer Organisation Thoracic Group. Thorax 1993 ; 48 : 339-43
- 5) Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. Semin Oncol 1995 ; 22 : 67-72
- 6) Donnelly S, Walsh D, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: identification of clinical and research priorities by assessment of prevalence and severity. J Palliat Care 1995 ; 11 : 27-32
- 7) Harding SM. Chronic cough: practical considerations. Chest 2003 ; 123 : 659-60
- 8) Homsj J, Walsh D, Nelson KA. Important drugs for cough in advanced cancer. Support Care

- Cancer 2001 ; 9 : 565-74
- 9) Haas AR. Recent advances in the palliative management of respiratory symptoms in advancedstage oncology patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2007 ; 24 : 144-51
 - 10) Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997 ; 52 : 900-3
 - 11) Howard P, Cayton RM, Brennan SR, et al. Lignocaine aerosol and persistent cough. *Br J Dis Chest* 1977 ; 71 : 19-24
 - 12) Estfan B, Walsh D. The cough from hell: diazepam for intractable cough in a patient with renal cell carcinoma. *J Pain Symptom Manage* 2008 ; 36 : 553-8
 - 13) Kotzer CJ, Hay DW, Dondio G, et al. The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000 ; 292 : 803-9
 - 14) Eddy NB. Codeine and its alternates for pain and cough relief. *Ann Intern Med* 1969 ; 71 : 1209-12
 - 15) Luporini G, Barni S, Marchi E, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on nonproductive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 97-101
 - 16) Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 312-5
 - 17) Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al. Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 1984 ; 65 : 283-91
 - 18) Gallagher R. Use of herbal preparations for intractable cough. *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 14 : 1-2
 - 19) Zylicz Z, Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J Pain Symptom Manage* 2004 ; 27 : 180-4
 - 20) Homs J, Walsh D, Nelson KA, et al. Hydrocodone for cough in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2000 ; 17 : 342-6
 - 21) Doona M, Walsh D. Benzonatate for opioid-resistant cough in advanced cancer. *Palliat Med* 1998 ; 12 : 55-8
 - 22) 日本咳嗽研究会, アトピー咳嗽研究会 編. 慢性咳嗽の診断と治療に関する指針 2005年版, 金沢, 前田書店, 2006

3 死前喘鳴

1 定義

死前喘鳴とは、「死期が迫った患者において聞かれる、呼吸に伴う不快な音」と定義される^{1,2)}。

2 疫学

終末期がん患者の23～92%に発現する³⁾。原発性・転移性脳腫瘍、肺腫瘍は、死前喘鳴の危険因子である⁴⁾。

3 原因と分類

死前喘鳴の原因は完全には解明されていないが、気道に蓄積した分泌物によって起こると推測されている。死期が迫り意識レベル低下に伴う嚥下反射の抑制により主に唾液分泌が蓄積する type 1 と、意識状態は清明あるいは軽い眠気程度にとどまるが、患者は衰弱により有効な咳嗽ができずに、主に気道分泌物が増加する type 2 に分類する概念もある (表 3)^{1,4)}。

表 3 死前喘鳴の分類

Type	特徴
Type 1 real death rattle	<ul style="list-style-type: none"> ・狭義の死前喘鳴 ・主に唾液分泌物の蓄積，意識低下によって引き起こされる ・抗コリン薬に反応しやすい
Type 2 pseudo death rattle	<ul style="list-style-type: none"> ・主に肺炎や肺水腫による気道分泌物増加によって引き起こされる ・意識清明あるいは軽い眠気程度の患者 ・抗コリン薬への反応は乏しい

4 薬物療法

死前喘鳴の薬物療法は、気道への分泌物の蓄積が原因と推測されることから、分泌物産生を抑制するために抗コリン薬が使用されるが、現在のところ、抗コリン薬を含め、薬理的にプラセボに勝るエビデンスを示す比較試験はない。

Likar⁵⁾ の、予測される生命予後3日以内とされたがん患者31例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ比較試験では、プラセボ群とスコポラミン臭化水素酸塩群の喘鳴改善効果に統計学的有意差はみられなかった。また、痛みと不穏について評価を行っているが、スコポラミン臭化水素酸塩群では有意に痛みの増強を認め、不穏についても発現頻度が高い傾向にあった。

また、異なる抗コリン薬の間での効果の比較に関しては、薬剤による優劣は証明されていない。Wildiers⁶⁾ は、死前喘鳴の強度スコア〔0：喘鳴なし，1：患者の

近くのみで聞こえる，2：静かな部屋では患者のベッドの端ではっきり聞こえる，3：静かな部屋では9.5 m（部屋のドアの位置）で聞こえる〕が1以上の終末期がん患者 333 例を対象とし，アトロピンとブチルスコポラミン臭化物とスコポラミン臭化水素酸塩の効果と副作用を比較する前向き無作為化試験を行ったが，投与1時間後には各群間で効果に統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.72$ ）。副作用にも統計学的有意差は認められなかったが，スコポラミン臭化水素酸塩群では12時間後以降に意識が低下する傾向がみられた。全体として，時間の経過とともに治療効果は増す傾向がみられ，特に薬剤投与前の強度スコア別に比較すると，投与前の強度スコアが1の群は，2あるいは3の群と比較して最初の数時間における治療効果が高かった（ $p<0.000001$ ）。

そのほか，Bennettら¹⁾やMoritaら⁴⁾の報告のなかでは，type 1の死前喘鳴では抗コリン薬が効果あると考えられるが，type 2の死前喘鳴ではその機序から抗コリン薬の効果は少ないことが示唆されている。

5 非薬物療法・看護ケア

死前喘鳴に対する非薬物療法として，体位ドレナージを促すために半腹臥位をとる，丁寧に鼻咽頭吸引あるいは気管吸引を行い，一時的に分泌物を取り除く，家族に病態生理学的な説明を行うといった方法が行われる⁷⁾。特に，医療者が詳しく説明を行い，よく話し合うことで，家族の死前喘鳴に関する理解や恐怖感，懸念について知ることができる。そして，それらについて話し合い，説明することで家族のストレスを軽減し，安心感をもたらす，患者にとって不必要な治療を軽減できる可能性がある³⁾。

6 輸液の調整

輸液量と気道分泌の関係性を明らかにした観察研究^{7,8)}から，輸液量は気道分泌量に影響すると考えられ，「輸液量が比較的多い場合（例えば1,500 mL/日以上），輸液量は気道分泌と関係し輸液減量により気道分泌が軽快する可能性がある」「輸液量が比較的小さい場合（例えば1,000 mL/日未満），輸液量は気道分泌とあまり関係しない可能性が高い」「生命予後が数週間以上見込める患者に関しては知見がない」ことが示唆され，生命予後が数日と考えられる患者の気道分泌による苦痛の改善を目的とした場合，患者・家族の意向を確認し，かつ効果があると評価されるなら，輸液量を500 mL/日以下に減量・中止することが推奨されている⁹⁾。

7 まとめ

以上より，死前喘鳴に対して臨床では抗コリン薬はよく使用されているが，その治療効果については十分なエビデンスに基づいたものではなく，抗コリン薬同士の優劣も示されていない。よって，抗コリン薬を投与しても治療効果が得られない時には投与継続の適否について検討することが望ましい⁶⁾。

死前喘鳴に対する薬物療法，非薬物療法も重要であるが，あわせて重要なのは家

族に対する説明である。死前喘鳴の原因（気道への分泌物の蓄積が原因と推測されること）、死前喘鳴の意味（亡くなる前にみられる現象で、本人は苦痛を感じていないと推測されること）、死前喘鳴に関する心配（多くの家族は、呼吸の不自然さに心配や恐怖を感じていること）などについて話し合うことが重要である¹⁰⁾。

（八戸すず）

【文 献】

- 1) Bennett MI. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management. *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 12 : 229-33
- 2) Bennett M, Lucas V, Brennan M, et al; Association for Palliative Medicine's Science Committee. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002 ; 16 : 369-74
- 3) Wee B, Hillier R. Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD005177
- 4) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Risk factors for death rattle in terminally ill cancer patients: a prospective exploratory study. *Palliat Med* 2000 ; 14 : 19-23
- 5) Likar R, Molnar M, Rupacher E, et al. A clinical study examining the efficacy of scopolamine-hydrobromide in patients with death rattle (a randomised, double-blind, placebo-controlled study). *Z Palliativmed* 2002 ; 3 : 15-9
- 6) Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al; Flemish Federation of Palliative Care. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009 ; 38 : 124-33
- 7) Andrews M, Bell ER, Smith SA, et al. Dehydration in terminally ill patients. Is it appropriate palliative care? *Postgrad Med* 1993 ; 93 : 201-8
- 8) Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The effect of hydration on death rattle and sensation of thirst in terminally-ill cancer patients. *Terminal Care* 1998 ; 8 : 227-32
- 9) 日本緩和医療学会 編. 終末期がん患者に対する輸液治療のガイドライン, 第1版, 2006
- 10) Wee BL, Coleman PG, Hillier R, Holgate SH. The sound of death rattle II: how do relatives interpret the sound? *Palliat Med* 2006 ; 20 : 177-81